VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

Annales pharmaceutiques françaises
1974, 32, n° 9-10, pp. 521-524

Constituants des graines de *Tabernanthe Iboga* Baillon
I. — Alcaloïdes (*),

par

R. GOUTAREL, J. POISSON, G. CROQUELOIS, Y. ROLLAND
et C. MIET

Facultés des Sciences pharmaceutiques et biologiques de Paris-Châtenay,
Institut de Pharmacotechnie et de Pharmacodynamie.

RÉSUMÉ. — *Par extraction et fractionnement des alcaloïdes des graines de* Tabernanthe Iboga Baillon, *on a isolé deux alcaloïdes majeurs, la (—) catharanthine, obtenue à l'état cristallisé, et la (+) vouphylline.*

L'Iboga (*Tabernanthe Iboga* Baillon) a attiré l'attention des phytochimistes depuis plusieurs décennies en raison de l'emploi de ses racines comme tonique [4, 5, 17]. Celles-ci renferment un alcaloïde majeur, l'ibogaïne Ia [1, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 21, 22], accompagné de bases voisines en faible proportion [6], certaines étant vraisemblablement des artefacts ; tabernanthine [1, 4, 9, 22], ibogamine [1, 3, 9, 22], iboxygaïne [10], ibogaline [18, 23], voacangine [1, 6, 14], gabonine [6, 23], ibolutéine [8, 13], desméthoxyibolutéine [6], hydroxyindolénines de l'ibogaïne et de l'ibogamine [6], kisantine et kimvuline [6, 23], iboquine [6, 13].

Les graines n'avaient pas été étudiées jusqu'ici, hormis le rapide examen de DELORME-HOUDÉ [4, 5] montrant la présence de lipides et d'alcaloïdes. Disposant d'un échantillonnage fourni d'une part par M. le professeur LE MEN, d'autre part par le Centre ORSTOM d'Adiopodoumé (Pharmacien-Commandant M. DEBRAY), nous en avons extrait les alcaloïdes afin de les identifier, ainsi que l'insaponifiable pour en établir la composition.

Les fruits de l'Iboga se présentent sous forme de petites baies charnues lisses ou verruqueuses de 3-4 cm de long sur 1,2 à 1,5 cm, de teinte jaune-orangé, contenant une dizaine de graines. Celles-ci, polyédriques allongées (4 à 6 mm × 3 à 4 mm), brunes, possèdent une surface gaufrée. Elles sont fréquemment recouvertes d'une pellicule parcheminée provenant de la dessiccation du mésocarpe.

Par épuisement des graines broyées à l'éther de pétrole et agitation de l'extrait avec un

(*) Manuscrit reçu le 22 mars 1974.

Tirés à part : J. POISSON, Centre d'Études pharmaceutiques, rue J.-B. Clément, F 92290 Châtenay-Malabry.

solution acide, on récupère à l'état de sels les alcaloïdes; ceux-ci sont ensuite isolés sous forme de bases, par l'éther en milieu ammoniacal. On sépare ainsi en moyenne 7 g/kg d'alcaloïdes totaux. Par chromatographie de ceux-ci sur alumine, on obtient en tête une importante quantité d'un premier produit qui est identifié, après purification à l'état de chlorhydrate, à la (−) coronaridine Ib [19]. Cet alcaloïde, assez courant chez les Apocynacées Tabernaemontanoïdées (*Ervatamia*, *Tabernaemontana*, etc.), possède une structure proche de celle de l'ibogaïne Ia. La suite de l'élution permet de séparer directement à l'état cristallisé un second alcaloïde, identique à la (+) voaphylline II isolée antérieurement des feuilles de *Voacanga africana* [15, 16] et des graines de *Crioceras dipladeniiflorus* [2]. La voaphylline appartient à un type structural différent de celui du groupe « ibogaïne », non signalé jusqu'ici dans les alcaloïdes des racines. Notons également que la coronaridine a été obtenue ici à l'état cristallisé avec des constantes légèrement différentes de celles décrites antérieurement [20], probablement liées à une meilleure pureté de notre produit.

La fraction éthérée d'extraction des graines, privée de ses alcaloïdes, est évaporée et saponifiée dans les conditions habituelles. La séparation de l'insaponifiable par l'éther donne un résidu huileux rouge dont l'analyse fera l'objet d'un autre mémoire.

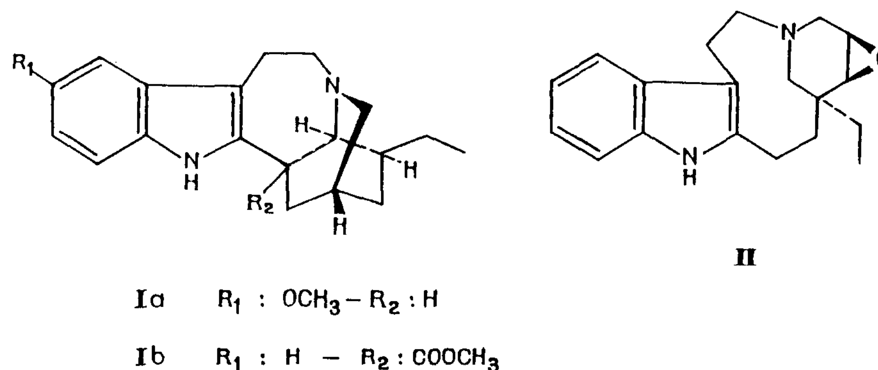


Fig. 1.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Appareillages : P. F. : microscope Kofler — [α] 578 : Polarimètre électronique Zeiss.
R. M. N. : appareil Varian A-60 — Spectres de masse : spectromètre MS-9 A. E. I. à 70 eV.

Extraction des alcaloïdes totaux

570 g de graines d'Iboga broyées sont épuisées au Soxhlet par l'éther de pétrole pendant deux jours. L'extrait éthéré est ensuite agité à trois reprises avec 250 ml d'acide chlorhydrique à 2 p. 100. Les solutions acides réunies sont alcalinisées à l'ammoniaque et épuisées à deux reprises par l'éther. De l'extrait éthéré séché sur carbonate disodique anhydre, on récupère par évaporation 3,7 g d'alcaloïdes totaux (6,2 g/kg).

Le marc épuisé à l'éther est soumis à une nouvelle extraction par agitation à froid avec de l'éthanol à 96° contenant 5 p. 100 d'acide acétique (3 l). L'extrait concentré à 200 ml, repris par 500 ml d'eau, filtré sur célite, lavé à l'éther, alcalinisé par l'ammoniaque et extrait par du chlorure de méthylène fournit encore une petite quantité d'alcaloïdes (0,06 g) de composition analogue à la fraction précédente d'après l'analyse chromatographique sur couche mince (CCM). Une opération identique, réalisée à plus grande échelle à partir de 5,5 kg de graines, a donné 42,5 g d'alcaloïdes totaux (7,7 g/kg).

ISOLEMENT DES ALCALOÏDES

a) 9,4 g d'alcaloïdes totaux dissous dans le benzène sont chromatographiés sur 350 g d'alumine Merck standard. On recueille d'abord en éluant par C_6H_6 10 fractions de 200 ml ne contenant pratiquement qu'un seul produit (analyse par CCM) qui sont réunies (7 g). En poursuivant le développement à l'éther, on recueille 5 fractions de même volume qui cristallisent par concentration et qui sont constituées par un produit unique, différent de celui des fractions de tête (poids total = 1,2 g). Les fractions suivantes éluées à l'éther contenant des proportions croissantes de méthanol sont des mélanges de plusieurs bases qui n'ont pas été étudiées.

b) 10 g d'alcaloïdes totaux sont chromatographiés sur 300 g de silice au sein du cyclohexane, en poursuivant l'élution par des mélanges de cyclohexane avec une proportion croissante d'éther, puis avec l'éther pur et enfin des mélanges éther-méthanol. On obtient également deux produits isolés, élués successivement, et identiques aux précédents (Rdt 7,2 g du produit de tête et 1 g du produit suivant).

(−) CORONARIDINE (chlorhydrate)

Les fractions éluées au benzène lors de la chromatographie sur alumine (6,7 g) sont transformées en chlorhydrates au sein du méthanol (20 ml). L'addition d'éther provoque la formation d'un précipité (4,6 g) qui est recristallisé dans le méthanol. Une seconde recristallisation dans le méthanol-éther donne un produit pur, F. 234°, $[\alpha]_{578} = -8° \pm 2°$ (MeOH, $c = 1,1$). Les spectres U.V. et I. R. sont superposables à ceux du chlorhydrate de coronaridine (19).

Analyse : pour $C_{21}H_{26}N_2O_2$, ClH.

Calculé % : C, 67,27 ; H, 7,25 ; N, 7,47.
Trouvé : C, 67,4 ; H, 7,38 ; N, 7,33.

(−) CORONARIDINE (base)

Les fractions de tête, provenant de la chromatographie des alcaloïdes totaux sur silice (éluant : cyclohexane-éther 9/1, $p = 7,2$ g) cristallisent dans l'éther-méthanol en volumineux prismes allongés.

Une recristallisation dans le même solvant donne le produit pur, F. 139-140° (1), $[\alpha]_{578}$ − 17° ($CHCl_3$, $c = 2,1$). Spectre U. V. : λ max nm (log ε) 227 (4,41) et 285 (3,84). I. R. (KBr) ν cm^{-1} 3 470, 3 400, 1 725, 1 630, 1 570. R. M. N. (60 MHz, $CDCl_3$, T. M. S.) δ ppm 0,81 (*t*, 3 *p.*) − 3,75 (*s*, 3 *p.*) − 6,9-7,6 (*m*, 4 *p.*) − 7,8 (élargi, 1 *p.*).

Analyse pour $C_{21}H_{26}N_2O_2$.

Calculé % : C, 74,52 ; H, 7,74 ; N, 8,28.
Trouvé : C, 74,54 ; H, 7,51 ; N, 8,43.

---

1. La valeur signalée par RAMIAH et MOHANDAS [20] est 93°-94°.

Nous tenons à remercier vivement l'ORSTOM et le Pharmacien-Commandant M. DEBRAY, ainsi que M. le professeur J. LE MEN, pour la remise des lots de graines étudiés ici, MM. A. ESCAUT (I. C. S. N., Gif) pour l'extraction, et, pour l'isolement des alcaloïdes au stade préparatif, un groupe d'étudiants du Certificat d'Études Supérieures de Pharmacotechnie (1971).

VOAPHYLLINE

Les fractions éluées à l'éther (alumine) ou au cyclohexane-éther 9/1 et 8/2 donnent par concentration plusieurs jets de produit cristallisé (0,80 g au total). Par recristallisation dans le méthanol on obtient un produit F. 164°, U. V. λ max nm (log ε) 228 (4,45) et 285 (3,79), dont le spectre IR est superposable à celui de la voaphylline. Le mélange de cette dernière avec la base isolée ne montre pas de dépression du point de fusion.

FRACTIONS NEUTRES

L'extrait provenant de l'épuisement des graines (5,5 kg) à l'éther de pétrole et privé de ses alcaloïdes est évaporé à sec donnant une huile orangée (1 275 g soit 23,1 % des graines). 165 g de cette huile sont repris par 500 ml de potasse méthanolique 1 N et chauffés 6 heures à ébullition sous reflux, après quoi le solvant est en grande partie évaporé et le résidu repris par 2 litres d'eau. L'épuisement répété de la solution alcaline par l'éther permet de récupérer l'insaponifiable (9,2 g, soit 5,6 % de l'huile).

SUMMARY

Constituants of seeds of *Tabernanthe Iboga*. Baillon. I. — *Alkaloids,*

by ***R. Goutarel, J. Poisson, G. Croquelois, Y. Rolland*** and ***C. Miet*** (Châtenay-Malabry).

Isolation of two main alkaloids from the seeds of Tabernanthe Iboga *Baillon* : (–) *coronaridine (crystalline) and* (+) *voaphylline.*

BIBLIOGRAPHIE

[1] BARTLETT (M. F.), DICKEL (D. F.) et TAYLOR (W. I.). *J. amer. chem Soc.*, 1958, **80**, p. 126.
[2] BRUNETON (J.), BOUQUET (A.) et CAVÉ (A.). — *Phytochemistry*, 1973, **12**, p. 1475.
[3] BURCKHARDT (C. A.), GOUTAREL (R.), JANOT (M.-M.) et SCHLITTLER (E.). *Helv. chim. Acta*, 1952, **35**, p. 642.
[4] DELOURME-HOUDÉ (J.). Contribution à l'étude de l'Iboga, *Tabernanthe Iboga* Baillon. *Thèse Doct. Pharm.*, Paris, 1944.
[5] DELOURME-HOUDÉ (J.). *Ann. pharm. fr.*, 1946, **4**, p. 30.
[6] DICKEL (D. F.), HOLDEN (C. L.), MAXFIELD (R. C.), PASZEK (L. E.) et TAYLOR (W. I.). *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, p. 123.
[7] DYBOWSKI (J.) et LANDRIN (A.). *C. R. Acad. Sc.*, 1901, **133**, p. 748.
[8] GOUTAREL (R.), JANOT (M.-M.), MATHYS (F.) et PRELOG (V.). *Helv. chim. Acta*, 1956, **39**, p. 742.
[9] GOUTAREL (R.), PERCHERON (F.), WOHLFAHRT (J.) et JANOT (M.-M.). *Ann. pharm. fr.*, 1957, **15**, p. 353.
[10] GOUTAREL (R.), PERCHERON (F.) et JANOT (M.-M.). *C. R. Acad. Sc.*, 1958, **246**, p. 279.
[11] HALLER (A.) et HECKEL (E.). *C. R. Acad. Sc.*, 1901, **133**, p. 850.
[12] JANOT (M.-M.), GOUTAREL (R.) et SNEEDEN (P. A.). *Helv. chim. Acta*, 1951, **34**, p. 1205.
[13] JANOT (M.-M.) et GOUTAREL (R.). *Ann. pharm. fr.*, 1953, **11**, p. 272.
[14] JANOT (M.-M.) et GOUTAREL (R.). *C. R. Acad. Sc.*, 1955, **241**, p. 986.
[15] KUNESCH (N.), DAS (B. C.) et POISSON (J.). *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1967, p. 2155.
[16] KUNESCH (N.), MIET (C.), TROLY (M.) et POISSON (J.). *Ann. pharm. fr.*, 1968, **26**, p. 79.
[17] LANDRIN (A.). De l'Iboga et de l'ibogaïne. *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1905.
[18] NEUSS (N.). *J. org. Chem.*, 1959, **24**, p. 2047.
[19] NEUSS (N.). Physical data of indole and dihydroindole alkaloids, 4e Éd., 1960, Suppl. 1963.
[20] RAMIAH (N.) et MOHANDAS (J.). *Ind. J. Chem.*, 1966, **4**, p. 99.
[21] SCHLITTLER (E.), BURCKHARDT (C. A.) et GELLERT (E.). *Helv. chim. Acta*, 1953, **36**, p. 1337.
[22] TAYLOR (W. I.). *J. amer. chem. Soc.*, 1957, **79**, p. 3298.
[23] TAYLOR (W. I.) et GOUTAREL (R.). *J. org. Chem.*, 1965, **30**, p. 309.